平成２３年１月１２日
独立行政法人 沖縄科学技術研究基盤整備機構

辛抱強さを決める脳の仕組みを解明
― セロトニン神経細胞の発火が、報酬を待つ行動を促すことを発見 ―

独立行政法人沖縄科学技術研究基盤整備機構（シドニー・ブレナー理事長）神経計算ユニットの宮崎勝彦研究員、宮崎佳代子研究員、銅谷賢治代表研究者は、ラットがすぐには得られないエサや水などの報酬を待っている間に、脳内で神経伝達物質であるセロトニンを放出する神経細胞（セロトニン神経細胞[※1]）が持続的に活動を強めることを世界で初めて発見しました。（2011 年 1 月 12 日発行 Journal of Neuroscience （米国）オンライン版に掲載）

「人気のレストランの行列に並ぶか、隣の普通の店で空腹を満たすか」「渋滞でいつ来るかわからないバスを待ち続けるか、歩いて駅に向かうか」など、今すぐに目的や欲求が満たされない時に、どれだけ辛抱強く待ち続けるか、あきらめて別の手段を取るかは日常生活でよく直面する問題です。欲しい物が今すぐ得られない時に、脳はどのように決定を下すのでしょうか？動物がエサや水などの報酬を得る行動の研究では、神経伝達物質の一つであるセロトニンの働きを抑えると、遅れて得られる大きな報酬よりもすぐに得られる小さな報酬を選ぶ、つまり衝動的な行動を取るようになることが知られています。しかし遅れて得られる報酬を待っている間に、脳内のセロトニンの働きが強まっているかどうかを検証した例はこれまでありませんでした。

そこで研究チームは、透析チューブを使い脳内の微量の化学物質の濃度変化を記録する手法（微小透析法[※2]）使って、ラットがエサ場や水場に着いたらすぐ報酬が得られる時と、4 秒間待った後で報酬が得られる時とで、脳内のセロトニンとドーパミンの濃度の変化を測定しました。その結果、遅れて得られる報酬を待つ行動を取っている時には、脳内のセロトニンの濃度が上昇していることを最近明らかにしました（European Journal of Neuroscience 論文）。さらに今回、大脳にセロトニンを送る神経細胞が集まる背側縫線核[※3]の活動を電極で計測することにより、ラットがエサ場や水場に着いてから報酬が得られるのをじっと待っている間にはセロトニン神経細胞の活動が高まること、また待てずにあきらめてしまう時には活動が弱まっていることを明らかにしました（Journal of Neuroscience 論文）。これらの結果は、脳内のセロトニンレベルの上昇は、これから得られる報酬を待機する行動を促進し、セロトニン神経細胞の活動が、どれだけ辛抱強く待つかあきらめるかの制御に関わっていることを示唆しています。

この研究成果は、うつ病、躁うつ病や依存症、注意欠陥多動性障害（ADHD）といった衝動性を伴う精神疾患の原因の解明やその診断と治療指針の開発への貢献が期待されます。またさらに、セロトニン神経細胞を活性化させる仕組み、つまり辛抱強さの制御のアルゴリズムの解明は、より人間的な判断が可能なロボットやソフトウェアの開発など工学的な応用につながることも考えられます。

【発表論文 詳細】

発表先１

1) 発表先および発表日：
Journal of Neuroscience（ジャーナル　オブ　ニューロサイエンス）
オンライン版：2011 年 1 月 12 日 (水曜日) 7 時 00 分 AM (日本時間)
印刷版：2011 年 1 月 12 日 (水曜日)
2) 論文タイトル：Activation of dorsal raphe serotonin neurons underlies waiting for delayed rewards
背側縫線核のセロトニン神経細胞の活性化は、遅延報酬の待機行動のもととなっている。
3) 著者： Katsuhiko Miyazaki, Kayoko W. Miyazaki, Kenji Doya

発表先２

1) 発表先および発表日：
European Journal of Neuroscience（ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス）

印刷版：2011 年 1 月 11 日 (火曜日)

オンライン版は公開中：http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07480.x

2) 論文タイトル：Activation of central serotonergic system in response to delayed but not omitted rewards
中枢セロトニン系は、報酬の差し止めではなく遅延に対して活性化する。

3) 著者： Kayoko W. Miyazaki, Katsuhiko Miyazaki, Kenji Doya

※ 論文の概要については、添付の報道資料（参考）をご参照ください。

【お問い合わせ先】

＜研究に関すること＞
独立行政法人沖縄科学技術研究基盤整備機構 (http://www.oist.jp)
神経計算ユニット
代表研究者　銅谷賢治
研究員　宮崎佳代子
研究員　宮崎勝彦
TEL: 098-966-8594　FAX: 098-966-8613　E-Mail: doya@oist.jp　kmiyazaki@oist.jp　miyazaki@oist.jp

＜OIST に関すること＞
独立行政法人沖縄科学技術研究基盤整備機構 (http://www.oist.jp)
総務グループ コミュニケーション・ワークショップ課 広報担当： 名取 薫
TEL: 098-966-8711（代表）　TEL: 098-966-2389（直通）　FAX: 098-966-2877　E-Mail: kaoru.natori@oist.jp

研究の背景と詳細

＜背景＞

「人気のレストランの行列に並ぶか、隣の普通の店で空腹を満たすか」「渋滞でいつ来るかわからないバスを待ち続けるか、歩いて駅に向かうか」など、今すぐに目的や欲求が満たされない時に、どれだけ辛抱強く待ち続けるか、あきらめて別の手段を取るかは日常生活でよく直面する問題です。短気になりすぎても、また逆にのんきに待ちすぎても良い結果は得られません。欲しい物が今すぐ得られない時に、それをどれだけ待てるかは年齢や個人差に大きくよりますが、これを決めるのは脳のどのような働きによるものなのでしょうか？動物がエサや水などの報酬を得る行動の研究では、神経伝達物質の一つであるセロトニンの働きを抑えると、遅れて得られる大きな報酬よりもすぐに得られる小さな報酬を選ぶ、つまり衝動的な行動を取るようになることが知られています。しかし遅れて得られる報酬を待っている間に、脳内のセロトニンの働きが強まっているかどうかを検証した例はこれまでありませんでした。

これまでＯＩＳＴの銅谷賢治代表研究者の研究チームは、セロトニンは将来獲得できる報酬に対する評価の調節に関与しているという仮説を立てて研究を行ってきました。機能的核磁気共鳴法を用いた実験で、長期的な展望で報酬を獲得することを学習中に上行性セロトニン系の起始核である背側縫線核の活動が強まることを明らかにしました（Tanaka et al, 2004, Nature Neuroscience 7:887-893）。また、セロトニンの機能が低下すると、遅れて得られる大きな報酬よりも目先の小さな報酬を選ぶ傾向が強まることを明らかにしました（Schweighofer et al, 2008, Journal of Neuroscience 28:4528-4532）。これまでのセロトニンと衝動性の研究では、薬物などによりセロトニンの働きを人為的に高めたり弱めたりする形で実験が行われてきましたが、動物が自発的に待ったりあきらめたりする時に、脳内のセロトニンの活動がどう変化しているかを調べた研究はありませんでした。そこで研究チームは、将来獲得できる報酬を待つことが必要な行動を行っているラットの脳内のセロトニン濃度を微少透析法によって化学的に測定する実験と、脳内にセロトニンを放出する神経細胞の活動を脳内に埋め込んだ電極で記録する実験を行いました。

＜研究手法と成果＞

背側縫線核に存在するセロトニン神経細胞は、大脳や小脳の広い範囲にセロトニンを放出し、さらに背側縫線核にもセロトニンを放出します。そのため、背側縫線核におけるセロトニンの濃度は、脳内のセロトニンの放出レベルを反映していると考えらます。研究チームは、ラットに直径1.5 mのオープンフィールドに設置されたエサ場と水場を交互に訪れることで報酬を獲得できる課題を学習させました（図1)。エサ場と水場には小窓が付いており、ラットはその小窓に鼻先を入れる（ノーズポーク）ことによってエサ場では小窓の内に一粒の小さなエサが提示され、水場では水を出すチューブが数秒間提示されます。ラットが報酬を獲得するためには、予めオープンフィールド内に設定された中継地点に入り、それを確認する音が提示された後に、エサ場に行きノーズポークすることでエサを獲得できます。エサ獲得後、再び中継地点に戻り音を提示させた後に、水場に行きノーズポークすることにより水が得られます（図1)。報酬の与え方に、小窓にノーズポーク後直ちに与える「即時報酬条件」と数秒感の待ち時間の後に与える「遅延報酬条件」を設け、それぞれの報酬条件で30分間の課題を行っているときの脳内セロトニン濃度とドーパミン濃度を、微小透析プローブを背側縫線核に埋め込むことにより測定しました。その結果、背側縫線核のドーパミン濃度には有意な違いは見られませんでしたが、セロトニン濃度の方は、即時報酬条件の課題より遅延報酬条件の課題で有意にセロトニン濃度が上昇しました（図2)。さらに、即時報酬条件でエサの提示を三回のノーズポークのうち一回だけに減らしたところセロトニン濃度には有意な違いは見られませんでしたが、ドーパミン濃度は、毎回のノーズポークでエサを提示する場合に比べて減少しました（図3)。これらの結果は、ドーパミンは獲得した報酬の量に応じて放出されるのに対して、セロトニンの放出は報酬獲得のためにより長く待ち続ける条件において増大していることを示しています。

微少透析法は、複数の脳内物質の放出量を直接調べるには適していますが、透析液の回収に最低5分以上かかるため、具体的にどのような刺激や行動がセロトニンの放出の増加を引き起こしているかを調べるのは困難です。そこで、同様の課題を遂行中のラット背側縫線核から、個々のセロトニン神経細胞の電気活動を詳しく調べました。その結果、多くのセロトニン神経細胞が遅延報酬を待っている期間に発火頻度を増大させ、さらにこの活動の増加は遅延期間中持続することを明らかにしました（図4)。これらの結果は、背側縫線核内の多くのセロトニン神経細胞が、将来獲得できる報酬に対しての待機行動中に活動を高めていることを示しています。次に、報酬遅延期間を段階的に最大20秒まで長くすることによって、ラットが遅延報酬を待つことを辛抱できなくなったときに、セロトニン神経細胞がどのような活動をするのかを調べました。報酬遅延期間を長くしても、ラットが報酬を獲得できた場合には、セロトニン神経細胞は、遅延報酬の待機期間中にほぼ一定の発火頻度で高い活動を持続させました。しかし待つことを諦めてしまった場合には、報酬場の小窓から抜け出す直前にセロトニン神経細胞の活動が弱まることが分かりました（図5, 図6)。この結果は、まだ得られない報酬を期待して待ち続けるか、あきらめて別の可能性を探るかという意思決定に、セロトニン細胞の活動が関わっていることを示しています。

これまでの理論では、ドーパミン神経細胞の活動は、報酬がどれだけ予想より多く得られたかを脳内に伝えると考えられており、これは実験的な証拠が得られています。それに対してセロトニン神経細胞は、ドーパミン神経細胞とは反対に不快な刺激をどれだけ予想より多く受けたかに応じて活動するという仮説が提案されていましたが、その直接的な検証はされていませんでした。そこでこの仮説を検証するために、水場でノーズポークを行い、それまで水報酬が得られるタイミングで水が出なくなった時にセロトニン神経活動はどのように応答するかを調べました。今まで得られていた水が得られなくなることは予期しない不快な刺激と考えられますが、仮説から予測されるようなセロトニン神経細胞の活動は見られませんでした。

以上の結果は、セロトニン神経細胞の活動による脳内セロトニンの放出の増加は、将来の報酬を予期した待機行動を促進し、セロトニン神経細胞の活動はどれだけ辛抱強く、あるいは気長に待つかを制御している可能性を示しています。また、セロトニンはドーパミンの反対の作用をするという従来の理論に再考を促すものです。

＜今後の期待＞

次の展開として、ラットのセロトニン神経細胞の活動を一時的に抑制したり、または人為的に増加させることで、実際に報酬待機行動に影響が出るのかを調べる実験を行っています。また、セロトニン神経細胞の活動はどのように決まるのかを明らかにするため、背側縫線核に信号を送る他の脳部位の神経細胞の活動を調べる実験を予定しています。これらの実験を進めることで、辛抱強さの制御や、その破綻としての衝動性を生み出す脳内メカニズムと、そこでのセロトニンの役割を詳細に調べ、有用な機能モデルを提案できれば、うつ病や注意欠陥多動性障害（ADHD）といった衝動性を伴う精神疾患の原因の解明などに向けた貢献や、より人間的な判断が可能なロボットやプログラムの開発などへの工学的な応用につながることも期待されます。

＜用語解説＞

※1　セロトニン神経細胞

神経伝達物質としてセロトニンを放出する神経細胞。セロトニン神経細胞の活動により神経終末からセロトニンが放出され、ほかの神経細胞にセロトニン受容体を介して作用する。

※3　微小透析法

透析法の原理を利用して細い透析チューブ（直径 0.2 mm）の半透膜を介して、物質を連続的に回収する方法。麻酔下あるいは覚醒下動物の細胞外液中の物質を連続的に回収し、神経伝達物質放出量の変化を調べることができる。半透膜の性質を利用して、細胞外液中に存在する様々な物質を単純拡散により透析液に回収する。透析チューブを脳内に埋め込み、細胞外液と透析液を半透膜で隔てる。微量注入ポンプを用いて透析液を透析チューブの中にゆっくり送り込むと、半透膜の分画分子量より小さい物質は細胞外液あるいは透析液からそれぞれ濃度勾配の低い方向へと拡散していく。

※3　背側縫線核

脊椎動物の中脳に存在する脳部位。大脳の前部の広い範囲に投射し、脳の活動を調節しているセロトニン神経細胞を含んでいる。背側縫線核のセロトニン神経細胞は、睡眠—覚醒サイクル、運動調節、気分障害、衝動性などに関係していると考えられている。

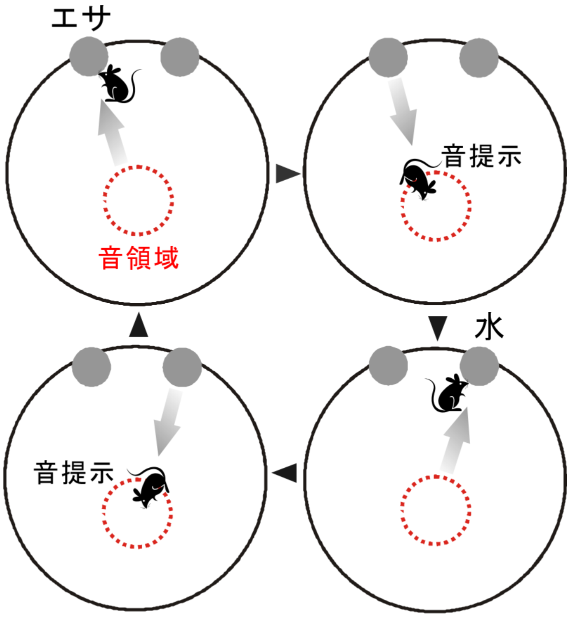

図 1　ラットに学習させた行動課題

ラットはエサ場と水場を交互に訪れることを繰り返すことで報酬を獲得する。エサ場と水場には小窓が付いており、ラットはその小窓にノーズポークすることによって報酬を獲得する。一方から他方へ移動するときは必ず音が提示される小領域を通過して音を提示させなければならない。報酬の提示条件は、小窓にノーズポーク後直ちに提示する即時報酬条件と一定時間後に提示する遅延報酬条件の 2 種類がある。

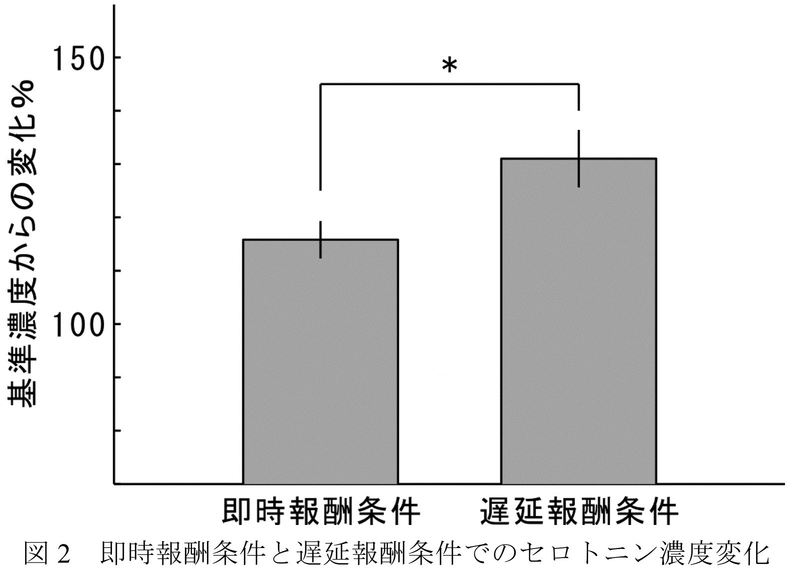

図 2　即時報酬条件と遅延報酬条件でのセロトニン濃度変化

即時報酬条件、遅延報酬条件ともに 30 分間の課題中におけるセロトニン濃度変化を示す。それぞれの報酬提示条件でのセロトニン濃度は、ラットが課題をしていない状態からの変化を示している。遅延報酬条件では即時報酬条件に比べて有意にセロトニン濃度が上昇する。Immediate：即時報酬条件、Delay：遅延報酬条件。*$P < 0.01$; t-test

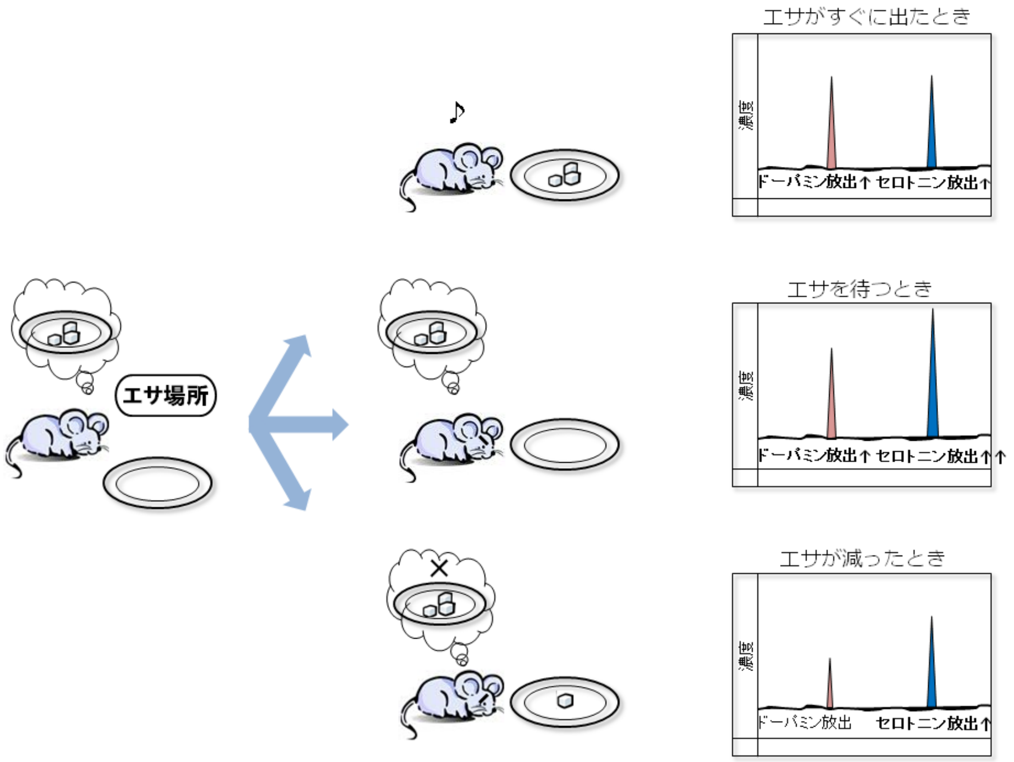

図 3　即時報酬条件と遅延報酬条件でのセロトニンとドーパミンの濃度変化

上：即時報酬条件ではセロトニンとドーパミンは両方とも少し放出される。

中：遅延報酬条件ではセロトニンは多く放出され、ドーパミンは少し放出される。

下：エサが少ない即時報酬条件ではセロトニンは少し放出されるがドーパミンはほとんど放出されない。

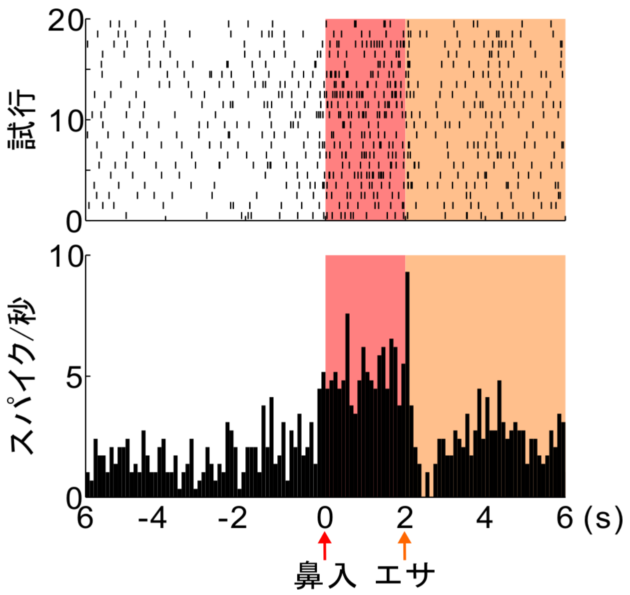

図 4　報酬遅延期間中に発火頻度が増大するセロトニン神経細胞

上：グラフ内の黒いドット列は、各行にエサ場に訪れてエサを獲得した各試行ごとの神経細胞の発火活動を示している。赤い領域は報酬遅延期間を橙の領域はエサ提示から摂取期間を示す。時間 0 s はラットがエサ場に鼻を入れた時点を示す。

下：単位時間（100 ms）当たりの平均発火頻度をヒストグラムで示す。

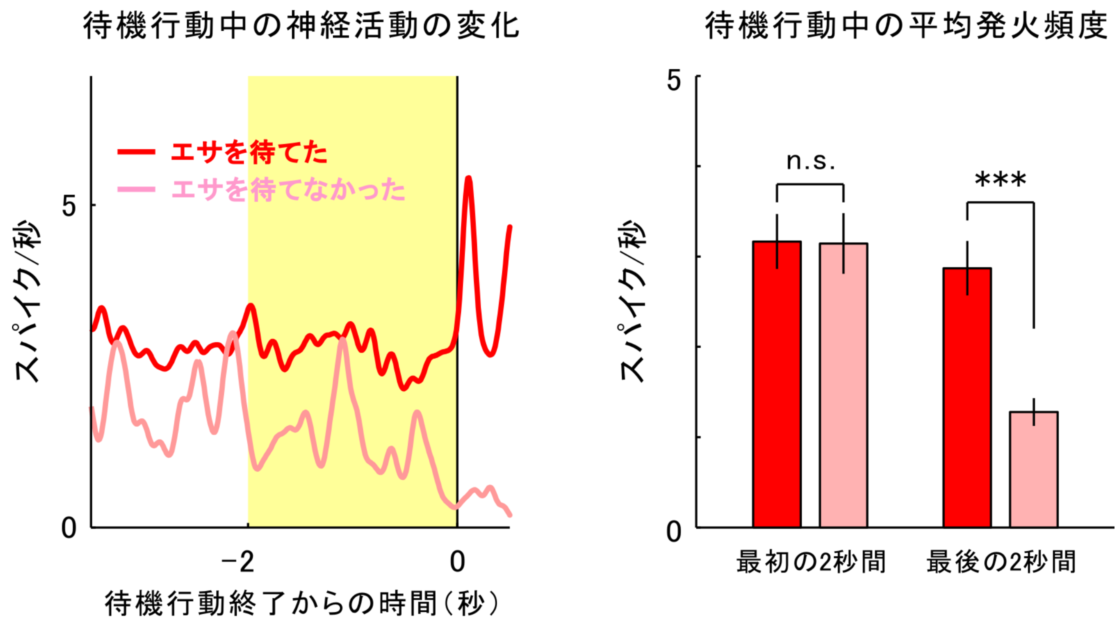

図 5　遅延報酬を獲得できた時と諦めた時のセロトニン神経細胞活動

左：遅延エサを待てて獲得できた時（赤色線）と待つことを諦めてしまった時（桃色線）の神経活動の変化を示す。時間 0 s は、エサを待てた場合と諦めた場合で、それぞれ、エサが提示された時点とエサ場から鼻を出してしまった時点を示す。黄色領域は左図の最後の 2 秒間の平均発火頻度を調べた期間。

右：エサ待機行動中の最初と最後の 2 秒間の平均発火頻度を示す。エサを待てた場合と諦めた場合で、待機行動の最初の 2 秒間は発火頻度に有意な差は見られないが、最後の 2 秒間では諦めた場合は有意に発火頻度が減少した。***$P < 0.0001$; t-test

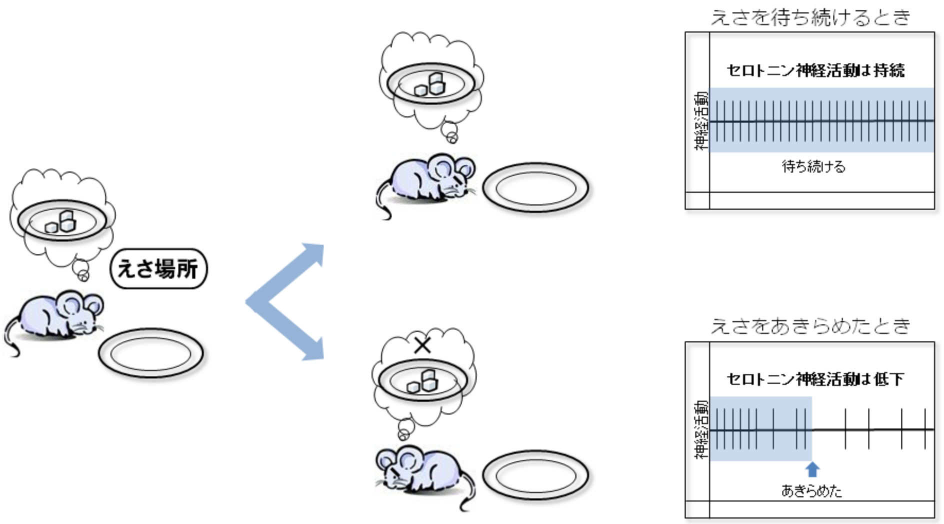

図 6　報酬を期待して待っている時と諦めてしまった時のセロトニン神経活動

上：報酬を期待して待ち続ける時はセロトニン神経細胞は持続的に発火頻度を高める。

下：報酬を待つことを諦めた時はセロトニン神経活動は弱まる。